INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°95

BUSCA REFERENTE AOS DIAS 15, 16 E 17 DE AGOSTO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 13 ARTIGOS E 1 PROTOCOLO

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA DE mRNA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Trata-se da divulgação dos dados disponíveis de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de um estudo de escalonamento de dose, controlado por placebo e cego para observador entre 45 adultos saudáveis, de 18 a 55 anos de idade, randomizados para receber duas doses, separadas por 21 dias, de 10 µg , 30 µg ou 100 µg de BNT162b1, uma vacina de mRNA modificada com nucleosídeo e formulada com nanopartículas lipídicas que codifica o domínio de ligação ao receptor de glicoproteína de pico de SARS-CoV-2 trimerizado (RBD). Este estudo está registrado no ClinicalTrials.gov, sob nº NCT04368728. Cada grupo foi constituído por 15 participantes, sendo 12 receptores ativos da vacina e 3 receptores do placebo. O desfecho primário foi eventos adversos leves nos 7 dias após a aplicação de cada dose. O desfecho secundário foi a avaliação da produção de anticorpos neutralizantes (IgG de ligação a RBD). Os eventos adversos mais comuns relatados nos 7 dias após cada vacinação nos receptores de BNT162b1 e placebo foram fadiga e dor de cabeça de leve a moderada, além de dor no local da aplicação. Relatos de fadiga, dor de cabeça, calafrios, dores musculares e dores nas articulações foram mais comuns nos grupos BNT162b1 em comparação ao placebo. Os eventos sistêmicos aumentaram com aumento de dose e foram relatados em um número maior de indivíduos após a segunda dose (grupos de 10 µg e 30 µg), sendo a febre relatada por 8,3% (1/12) dos participantes nos grupos de 10 µg e 30 µg e em 50,0% (6/12) no grupo 100 µg. Uma segunda vacinação com 100 µg não foi administrada devido ao aumento da reatogenicidade. Após a dose 2, 8,3% (1/12) dos participantes do grupo de 10 µg e 75,0% (9/12) dos participantes do grupo de 30 µg relataram febre que se resolveu dentro de 1 dia. A maioria das reações locais e eventos sistêmicos atingiram o pico no dia 2 após a vacinação e foram resolvidos no dia 7. Quanto à imunogenicidade, as concentrações de IgG de ligação à RBD e os títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 foram avaliados no início, 7 e 21 dias após a primeira dose, e 7 (dia 28) e 14 dias (dia 35) após a segunda dose de BNT162b1, e observaram, 21 dias após a primeira dose (para todas as três doses), que as concentrações médias geométricas (GMCs) de IgG de ligação a RBD eram de 534 - 1778 U/mL, sendo compatíveis ao observado em pacientes após 14 dias da infecção com SARS-CoV-2. Sete dias após a segunda dose (10 e 30 µg) os GMCs de IgG de ligação a RBD aumentaram para 4.813–27.872 U/mL. Apesar de observarem que as concentrações se mantinham altas até o último ponto medido (35 dias), a cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes ainda estão sendo monitoradas. Os autores concluem que os dados obtidos até o momento são suporte para desenvolvimento clínico acelerado, incluindo testes de eficácia e fabricação em risco para maximizar a oportunidade para a produção rápida de uma vacina contra COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a baixo: 1) Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés); 2) Ocultação de alocação: não houve ocultação da alocação (alto risco de viés); 3) Cegamento de participantes e profissionais: Os profissionais que faziam a administração da vacina não eram cegos, mas todos os participantes e demais componentes da equipe de pesquisa, sim (risco de viés moderado); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés); 5) Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés); 6) Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7) Outras fontes de viés: não foram divulgadas diferenças dos efeitos da vacina por gênero, etnia ou faixa etária, já que o estudo foi conduzido exclusivamente nos Estados Unidos da América (alto risco de viés). É digno de nota que não foram avaliadas as respostas imunes ou a segurança além de 2 semanas após a segunda dose da vacina e não foram incluídos participantes com comorbidades que podem contribuir com pior prognóstico da COVID-19. Apesar de trazer dados positivos, ainda são necessários mais testes e maior tempo de *follow-up* para determinar a eficácia desta vacina.

VACINA MRNA-LNP

ESTUDO IN VIVO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, COLÔMBIA, ALEMANHA E CANADÁ*

Neste estudo, os autores avaliaram a imunogenicidade de duas vacinas de nano-lipídeos de mRNA (mRNA-LNP) modificadas com nucleosídeo direcionadas à glicoproteína de pico (S) de SARS-CoV-2: uma que codifica a proteína S de comprimento total com o local de clivagem de furina deletado (Δfurin) e a outra que codifica o domínio de ligação ao receptor de proteína (RBD). Paral tal, camundongos BALB/c foram vacinados via intramuscular com uma dose única de 30 mg das vacinas de mRNA. Amostras de baço e pulmões foram colhidas e estimuladas com pools de peptídeos da proteína S de SARS-CoV-2 10 dias após a imunização. Ambas as vacinas desencadearam repostas de células T CD8+ e TCD4+, que expressam citocinas de resposta imune tipo 1 (interferon-g, fator de necrose tumoral e interleucina-2), bem como células TCD8+ com marcadores citotóxicos (granzima B e CD107a), no baço e nos pulmões. Essas respostas foram particularmente robustas nos pulmões, especialmente para células TCD8+. As duas vacinas também induziram altos níveis de IgG específica da proteína S por 4 semanas e 9 semanas após a imunização. Assim como na maioria das abordagens bem-sucedidas de vacinas, as vacinas de mRNA induziram respostas de células B de memória e células plasmáticas de vida longa. Como conclusão, os autores sugerem que a plataforma de vacina de mRNA-LNP modificada com nucleosídeo pode induzir respostas imunes robustas e é uma candidata promissora para combater a COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com as Diretrizes ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*), o estudo apresenta boa qualidade metodológica. No entanto, o plano de estudo, os procedimentos das experiências e as instalações e condições veterinárias dos animais, embora tenham sido relatados pelos autores que seguiram os protocolos de segurança, não foram descritos ou foram relatados de forma superficial. Não houve justificativa para o tamanho amostral. Além disso, os autores relatam que o modelo animal utilizado no estudo não foi o mais adequado.

VACINA CHADOX1 NCOV-19

ESTUDO IN VIVO \ *REINO UNIDO*

Trata-se de uma pesquisa realizada em modelos animais, com a vacina ChAdOx1 nCoV-19, desenvolvida pela universidade britânica de Oxford com colaboração da multinacional farmacêutica AstraZeneca. O objetivo deste estudo foi comparar a imunigenicidade induzida em camundongos e porcos, após uma ou duas doses dessa vacina. Os autores explicam que, normalmente, em estudos pré-clínicos de desafio, apenas uma única dose de vacinas com vetores de adenovírus vem sendo administradas contra patógenos emergentes. Informaram que macacos imunizados com uma dose única da vacina de Oxford ficaram protegidos contra pneumonia, contudo, não houve impacto nos títulos de vírus nasais após teste com alta dose da vacina, tanto para o trato respiratório superior, quanto para o inferior. Os autores acreditam que, para aumentar os títulos de anticorpos e a longevidade das respostas imunes, uma vacinação de reforço (segunda dose) pode ser administrada. Para testar essa hipótese, os autores utilizaram dois modelos animais, um menor (camundongo) e outro maior (porco). Explicaram que estudos com pequenos animais têm sucesso variável em prever a eficácia da vacina em animais maiores (como os humanos), mas são um importante ponto de partida para facilitar a priorização dos alvos da vacina. Em contraste, modelos animais maiores, como porco e primatas não humanos, são mais precisos em prever o resultado da vacina em humanos. Como resultados, os autores descreveram que a imunização com ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas robustas de células T CD4 + e CD8 + semelhantes a Th1 em porcos e camundongos. Contudo, os resultados dos testes com camundongos sugeriram que o perfil de imunogenicidade chegou na extremidade superior de uma curva de dose-resposta, o que pode ter saturado a resposta imune dos animais e obscurecido amplamente a capacidade dos pesquisadores de determinar diferenças entre os regimes de dose única ou dose + reforço, neste modelo animal. Em compensação, nos porcos, os pesquisadores conseguiram demonstrar que as respostas das células T após 42 dias da vacinação são mais altas nos animais que receberam um reforço, quando comparadas com o regime de apenas uma dose. Os autores concluíram que, enquanto uma dose única da vacina ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas de anticorpos e células T específicas para antígenos, uma imunização de reforço aumentou as respostas de anticorpos, particularmente em porcos, com um aumento significativo nos títulos neutralizantes de SARS-CoV-2.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com as Diretrizes ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*), foi possível observar que o estudo pré-clínico em questão apresentou a maioria das informações sugeridas. Trata-se de um estudo complementar ao desenvolvimento clínico da vacina ChAdOx1 nCoV-19, iniciado em abril 2020, que já se encontra em fase III. Os autores descreveram, de forma clara e detalhada, os objetivos do estudo, o plano e os procedimentos experimentais, o número amostral e as características dos animais, bem como os métodos e programas estatísticos utilizados nas análises. Foi informado que a atribuição dos animais aos grupos experimentais se deu de forma randomizada. Embora não tenha sido objetivo do estudo, observou-se que não há informações sobre possíveis efeitos adversos nos grupos estudados. Também não há menção sobre possíveis limitações do estudo, incluindo potenciais vieses e imprecisões dos resultados. Dessa forma, é recomendado que esses achados sejam interpretados em conjunto com outros resultados de estudos pré-clínicos e clínicos já realizados.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *BRASIL*

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis (até 23 de julho de 2020) sobre a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina (HCQ) e da cloroquina (CQ) para profilaxia e tratamento da COVID-19. Para tanto, foi realizada uma busca nas principais bases de dados bibliográficas: Cochrane Library (via Wiley); Embase (via Elsevier); LILACS, (via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS) e MEDLINE (via PubMed), no intuito de selecionar ensaios clínicos randomizados controlados, onde a HCQ/CQ foi utilizada isoladamente ou em associação com outras intervenções, no tratamento de adultos e crianças com diagnóstico confirmado de COVID-19. Também foram selecionados estudos onde esses medicamentos foram utilizados, de forma profilática, em adultos e crianças sem COVID-19, porém com diferentes níveis de exposição à infecção. Os desfechos avaliados foram a mortalidade, eventos adversos graves, quadro clínico, e incidência de COVID-19 (no caso de prevenção). Como resultados, os autores informaram que onze (11) ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram incluídos nesta revisão. As principais limitações metodológicas dos estudos incluídos foram a falta de mascaramento em 9 ECRs e o relato seletivo dos desfechos em 6 ECRs. O método para manutenção do sigilo de alocação foi considerado incerto em 7 ECRs. Quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como profilaxia pós-exposição ao SARS-Cov-2, os autores informaram que: (a) não foi identificado benefício da HCQ para os desfechos mortalidade, incidência de COVID-19, melhora clínica, taxa de hospitalização e risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa); e (b) foi observado um risco quatro vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de HCQ (evidência de certeza muito baixa). Quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes não hospitalizados, foi observado que: (a) não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade, taxa de hospitalização, necessidade de ventilação mecânica, risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e melhora clínica (evidência de certeza baixa); e (b) foi observado um

risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza moderada). Quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes hospitalizados: (a) não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade (evidência de alta qualidade), necessidade de ventilação mecânica (evidência de qualidade baixa), melhora clínica e risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa); e (b) foi observado um risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza baixa). Os autores concluem que, de acordo com os achados desta revisão, as evidências atuais não apoiam o uso de hidroxicloroquina/cloroquina para prevenir ou tratar casos leves ou graves de COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 15 de 16 critérios. A limitação observada foi: não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão. Os autores destacam que, exceto para o resultado do desfecho mortalidade em pacientes hospitalizados, a certeza das evidências encontradas nesta revisão foi moderada a muito baixa. A redução da certeza ocorreu devido a limitações na qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) (incluindo ausência de mascaramento em 9 dos 11 ECR) e/ou à imprecisão em torno das estimativas de efeito.

METILPREDNISOLONA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *BRASIL*

Este artigo traz os resultados de um ensaio clínico paralelo (Metcovid), duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, fase II b, em pacientes hospitalizados com idade ≥ 18 anos com suspeita clínica, epidemiológica e/ou radiológica de COVID-19, em um serviço terciário de Manaus, Brasil, cujo objetivo foi avaliar a eficácia da metilprednisolona (MP) em pacientes hospitalizados com suspeita de COVID-19 (ClinicalTrials NCT04343729). Os pacientes foram alocados aleatoriamente (1:1) para receber MP intravenosa (0,5 mg/kg) ou placebo (solução salina), duas vezes ao dia, por 5 dias. Os pacientes que atenderam aos critérios de SRAG usaram ceftriaxona intravenosa preventivamente (1g 2x por 7 dias) mais azitromicina (500 mg 1x por 5 dias) ou claritromicina (500 mg 2x por 7 dias), começando no dia 1, conforme protocolo do hospital. Foi realizada uma análise de intenção de tratar modificada (mITT) e o desfecho primário foi a mortalidade em 28 dias. No período de 18 de abril a 16 de junho de 2020, 647 pacientes foram elegíveis, 416 randomizados e 393 completaram o acompanhamento e foram analisados como ITTm (Intenção de Tratar modificada), sendo a MP utilizada em 194 pacientes (grupo intervenção) e 199 receberam placebo (grupo controle). O número médio de doses administradas foi de 10 (IQR 4–10). Houve confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2 por RT-PCR em 81,3% dos casos. A mortalidade geral de 28 dias foi de 76/199 (38,2%) no grupo placebo *vs.* 72/194 (37,1%) no grupo MP (p = 0,629), sem diferenças estatisticamente significativas. O risco de morte aumentou em média 43% com o aumento da faixa etária (por década), independentemente do tratamento (HR = 1,43; 95% IC = 1,26–1,60, p = 0,0001). A análise de subgrupo demonstrou que

os pacientes com mais de 60 anos no grupo intervenção tiveram uma taxa de mortalidade menor no dia 28. Os pacientes no braço MP tenderam a precisar de mais terapia com insulina devido a hiperglicemia , e nenhuma diferença foi observada na eliminação do vírus na secreção respiratória até o dia 7. Os autores concluíram que os achados sugerem que um curto período de MP em pacientes hospitalizados com COVID-19 não reduziu a mortalidade.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés: 1) Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés); 2) Ocultação de alocação: não foi descrito como a ocultação foi realizada (risco de viés incerto); 3) Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés (risco de viés incerto); 5) Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés); 6) Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7) Outras fontes de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés).

ACETATO DE ICATIBANT, INIBIDOR DE C1 ESTERASE/CALICREÍNA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *BRASIL*

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto, de centro único, com grupo paralelo, de três braços. A proporção de alocação foi de 1:1:1, sendo: Grupo A, as injeções subcutâneas de acetato de icatibant 30 mg na região abdominal administradas em intervalos de 8 horas por 4 dias, mais o tratamento padrão; Grupo B, inibidor de C1 esterase/calicreína (iC1e/K) derivado de plasma humano administrado a uma dose de 20 UI/kg de peso corporal no dia 1 logo após o recrutamento e no dia 4, mais o cuidado padrão; Grupo C, cuidado padrão. Mediante decisão médica, os pacientes receberam antibióticos, terapia antitrombótica, suporte de oxigênio, ventilação mecânica não invasiva e invasiva, medicamentos vasopressores, doses de corticosteroides e terapia para suporte renal. Os critérios de inclusão foram idade mínima de 18 anos, 12 dias de sintomas ou menos, diagnóstico de SARS-CoV-2 por RT-PCR, diagnóstico de pneumonia típica confirmada por TC de tórax, $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg. O desfecho primário foi o tempo para melhora clínica (TTCI) que se refere ao tempo desde a randomização até uma melhora de dois pontos na escala ordinal de sete categorias (ou alta do hospital com vida). Trinta participantes foram incluídos (10 em cada grupo), sendo a média de idade de 51 anos, 46% mulheres e o tempo médio de internação desde o início dos sintomas foi de oito dias. Dos 30 participantes, 25 tinham comorbidades, sendo a hipertensão a principal delas (50% dos pacientes). Nem as intervenções farmacológicas do icatibant nem do iC1e/K modificaram significativamente os desfechos primários em comparação com o grupo de tratamento padrão. No geral, houve duas mortes, uma no grupo de tratamento

padrão (no dia 17) e uma no grupo iC1e/K (no dia 21). Os tempos de admissão até a alta foram de 10,5, 11,0 e 14,2 dias nos grupos de tratamento padrão, icatibant e iC1e/K, respectivamente (p = 0,62). A melhora clínica foi semelhante entre os grupos, conforme determinado pelo qSOFA e pontuação TTCI. No entanto, ambos, icatibant e iC1e/K promoveram reduções significativas nos escores da TC de pulmão. Durante a intervenção, não houve diferenças significativas nos eventos adversos relatados entre os grupos. Ao todo, 14 pacientes apresentaram aumento de AST/ALT, cinco apresentaram diarreia, três tiveram náuseas, três tiveram vômitos, três tiveram aumento de bilirrubina sanguínea, dois apresentaram bradicardia. Nenhum efeito adverso adicional foi relatado nos grupos de intervenção. Em conclusão, os autores consideram que, apesar da falta de achados quantos aos desfechos, ambos os compostos promoveram melhora nos escores pulmonares e aumento de eosinófilos no sangue, o que foi relatado como um indicador de recuperação da doença.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

O estudo é um ensaio clínico randomizado aberto, cuja disposição do texto não segue uma ordem metodológica adequada na disposição do texto (métodos e resultados estão invertidos). De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane, o estudo tem risco de viés moderado: 1) Geração da sequência aleatória: lista de randomização foi gerada por um pesquisador independente, sem envolvimento no estudo. Uma abordagem baseada em software (www.sealedenvelope.com) foi usada para gerar a sequência de alocação (baixo risco de viés); 2) Ocultação de alocação: a ocultação de alocação foi realizada por meio de envelopes opacos lacrados e numerados sequencialmente, contendo os braços de alocação (baixo risco de viés); 3) Cegamento de participantes e profissionais: autores mencionam que o estudo não foi cego para os participantes e para os profissionais (alto risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: houve avaliação cega dos desfechos, pois a equipe responsável pela entrada dos dados e os gerentes de dados estavam cegos (baixo risco de viés); 5) Desfechos incompletos: pela descrição não é possível avaliar se houve perda de dados (risco de viés incerto); 6) Relato de desfecho seletivo: não é possível avaliar se os desfechos previstos no protocolo foram relatados no artigo, visto que o protocolo não está disponível para consulta (risco de viés incerto); 7) Outras fontes de viés: ausência de informação sobre um protocolo, tamanho amostral pequeno, início tardio da intervenção (alto risco de viés).

HEPARINA, HIDROXICLOROQUINA E LOPINAVIR/ RITONAVIR

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre os tratamentos para COVID-19 e a mortalidade. Foi analisada retrospectivamente a série de 238 doentes que foram internados por COVID-19 em um hospital em Granada, entre 8 de março e 5 de abril de 2020. Os autores relatam não ter havido perdas. Tratamentos administrados durante a internação dos pacientes incluíram heparinas de baixo peso molecular, hidroxicloroquina, ritonavir/lopinavir, azitromicina, corticosteroides (metilprednisolona < 61 mg, 80–160 mg, 200–250 mg, < 500 mg), IECA/BRA e

tocilizumabe. Variáveis de desfecho foram óbito e dias de internação. Pode-se verificar como quase todos (mais de 90%) receberam HBPM em algum momento da internação, a maioria em baixas doses, e hidroxicloroquina. Além disso, uma alta porcentagem de pacientes recebeu ritonavir/lopinavir e azitromicina. 38% dos pacientes hospitalizados receberam corticosteroides (em doses variáveis), 23% receberam IECA/BRA e, finalmente, apenas 9% dos pacientes receberam tocilizumabe. Apenas a associação entre a administração de tocilizumabe e corticosteroides é digna de nota. O tempo de seguimento dos pacientes incluídos variou de 0 (três pacientes morreram no dia da admissão) a 27 dias, sendo que 25,6% dos pacientes morreram, no total. No entanto, a partir de 50 anos de idade, a proporção de mortes foi: 5,8% (IC 95%: 1,2–15,9%) em pacientes com idade entre 50–59 anos, 12,8% (IC 95%: 4,8–25,7%) entre 60-69 anos, 28,6% (IC 95%: 16,6–43,3%) entre 70–79 anos e 79,2% (IC 95%: 65,0–89,5%) em pacientes com 80 anos de idade ou mais. No geral, não houve associações evidentes, nem no modelo ajustado para as principais variáveis de confusão (dias de internação, sexo, idade, comorbidades, etc.), nem no modelo ajustado para essas variáveis mais o resto dos tratamentos recebidos por cada paciente. Os medicamentos mais consistentemente associados a um menor risco de mortalidade entre os pacientes hospitalizados foram o tocilizumabe (HR = 0,37; IC 95%: 0,09–1,56) e corticosteroides em doses de 500 mg ou mais (HR = 0,44; IC 95%: 0,12–1,54). Os autores concluem que a combinação terapêutica mais frequentemente usada entre os pacientes nesse centro era formado por HBPM, hidroxicloroquina e ritonavir/lopinavir. Nenhum dos tratamentos aplicados foi claramente associado à mortalidade intra-hospitalar. Os medicamentos associados à menor mortalidade foram tocilizumabe e corticosteroides em altas doses, porém sem significância.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Um critério não foi aplicável, uma vez que o seguimento de participantes foi completo, não houve estratégias para lidar com dados faltantes. Ademais, são limitações do artigo: não ter grupo controle e o pequeno tamanho da amostra. Dessa forma, os autores destacam que trata-se de um estudo descritivo, de caráter exploratório, cujo único objetivo é identificar padrões de associações que poderiam ser objeto de novos estudos.

HIDROXICLOROQUINA E TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O estudo teve como objetivo analisar o efeito da hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes hospitalizados confirmados laboratorialmente para COVID-19, e como objetivo secundário, investigar o efeito do tocilizumabe (TCZ) nos casos hospitalizados em UTI. Para avaliar o efeito da HCQ os pacientes foram separados em 4 grupos diferentes- 1) HCQ, 2) HCQ + AZI (azitrocimicina) 3) AZI e 4) Nenhuma das drogas. O estudo envolveu 13 hospitais e 2.512 pacientes hospitalizados com COVID-19. A mediana de idade foi de 64 anos e os pacientes eram predominantemente do sexo masculino (62%). Houve 547 mortes (22%), 1.539 (61%) altas e 426 (17%) permaneceram hospitalizados. Pelo menos uma dose de HCQ foi administrada em 1.914 (76%) pacientes, 1.473 (59%) HCQ + AZI e 441 (HCQ); dos 598 que não receberam HCQ, 256 receberam apenas AZI e 342

não receberam HCQ nem AZI. A maioria dos pacientes recebeu 800 mg no dia 1 e 400 mg no dia 2–5 (80%, *n* = 1533), seguido por 200 mg 3 vezes ao dia (4%, *n* = 71) e outro (15%, *n* = 299), sem informação sobre dosagem (1%, *n* = 11), a duração média de uso de HCQ foi de 5 dias, a mediana de dias de sintomas até início da HCQ foi de 5 dias (IQR 2–9). Na análise ajustada da mortalidade não foram encontradas diferenças significativas para pacientes que receberam HCQ (HR, 0,99 [IC 95%, 0,80–1,22]), HCQ sozinha (HR, 1,02 [IC 95%, 0,83–1,27]) ou HCQ + AZI (HR, 0,98 [IC 95%, 0,75–1,28]). A mortalidade não ajustada em 30 dias para pacientes recebendo HCQ sozinha, AZI sozinha, HCQ +AZI ou nenhuma droga foi de 25%, 20%, 18% e 20%, respectivamente. Outros 611 pacientes foram internados em UTI, 134 receberam TCZ dose única em 104 (78%), 96% recebeu 400 mg, 1% recebeu 800 mg (1%), 8 mg/kg (1%), 4 mg/kg (1%), e sem informação sobre dosagem (1%). Foi encontrada tendência de melhora da sobrevida associada ao tratamento com TCZ (HRa, 0,76 [IC de 95%, 0,57–1,00]), sem significância estatística, após 30 dias de tratamento, a análise da mortalidade não ajustada para o grupo com e sem tocilizumabe foi de 46% *vs.* 56%, respectivamente. Os autores concluíram que os achados sugerem que a HCQ (sozinha ou com AZI) não foi associada a melhora de sobrevida nos pacientes com COVID-19 hospitalizados. TCZ demonstrou uma tendência de associação para redução da mortalidade entre pacientes de UTI. Apesar disso, os autores reconhecem que os achados devem ser limitados a pacientes hospitalizados e devem ser interpretados com cautela.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Os dois grupos não eram semelhantes, o grupo tratado com HCQ era mais idoso, com mais comorbidades, maior percentual de alterações de parâmetros laboratoriais, e de internação em UTI. O inverso foi observado para o grupo que recebeu TCZ. Para reduzir o efeito destas diferenças foram realizadas análises ajustadas.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *HOLANDA*

O objetivo deste estudo observacional retrospectivo foi avaliar a taxa de mortalidade em pacientes diagnosticados com COVID-19 que foram tratados em hospitais que prescreviam ou não a hidroxicloroquina (HCQ) ou cloroquina (CQ) para tratamento dessa doença. Para isso, foram analisados dados de 2.000 pacientes diagnosticados com a doença e tratados em 9 hospitais da Holanda, dos quais dois não fizeram uso de HCQ ou CQ para tratamento. A dosagem da cloroquina foi: dose de ataque de 600 mg, seguida de 300 mg 2x/d por um total de 5 dias. A dosagem de sulfato de hidroxicloroquina foi de 400 mg 2x/d no primeiro dia, seguido de 200 mg 2x/d nos dias 2 a 5. Assim, dentre os 1.893 indivíduos que atenderam os critérios de inclusão, 28 foram excluídos por perda de dados. A mortalidade não ajustada no dia 21 foi diferente entre os hospitais que adotaram o tratamento com HCQ/CQ versus os que não adotaram (23,4% *vs.* 17,0%). No entanto, nos modelos de regressão de Cox ajustados, essa diferença desapareceu (HR: 1,17 IC95%: 0,88–1,55). Quando estratificado pelo tratamento realmente recebido e não por hospitais, o uso de HCQ/CQ foi associado a um aumento da mortalidade em 21 dias (HR

1,58; IC 95% 1,25–2,01, $p < 0,001$). Os autores concluem que como profilaxia pós-exposição, a HCQ/CQ não parece ser eficaz para a COVID-19, mas os resultados de novos estudos ainda estão pendentes. Dadas as evidências atuais, os autores não indicam o uso destes medicamentos fora do ambiente de ensaios clínicos randomizados.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 8 de 8 critérios foram atendidos. Entretanto, deve-se apontar que, além das limitações inerentes a estudos retrospectivos, os autores não separaram os tratamentos com HCQ ou CQ para análise, muitos pacientes fizeram uso de outros medicamentos, como corticoides e antivirais, o que poderia levar a desfechos diferentes. Além disso, o tratamento preferencial era diferente entre hospitais que faziam e que não faziam a recomendação do uso de HCQ e CQ, dificultando uma conclusão precisa.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA E ASPIRINA

RELATO DE CASOS \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Nesse estudo foram relatados três casos de inflamação multissistêmica em crianças, decorrentes da infecção por SARS-CoV-2. No Caso 1, um menino de 7 anos previamente saudável apresentou quadro de dor abdominal, vômito, diarreia, febre, dor no peito, dificuldade em respirar e uma erupção maculopapular envolvendo as costas e extremidades por 1–2 dias. O menino foi tratado com imunoglobulina intravenosa (IGIV) e aspirina, e recebeu alta sete dias após a segunda infusão. No Caso 2, uma menina de 6 anos apresentou síncope com duração de 1 minuto, febre por 3 dias, dor abdominal e uma erupção maculopapular nos pulsos, palmas das mãos, braços e abdome. Sua saturação de oxigênio era de 90% no ar ambiente, ela estava taquipneica com retrações intercostais e com abdome sensível à palpação. Durante as primeiras 7 horas de admissão na UTI pediátrica, a hipotensão foi tratada com infusão intravenosa de dopamina e epinefrina. Ela não conseguiu ser desmamada do oxigênio a 100% e necessitou ser canulada para oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC) veno-arterial devido ao agravamento da instabilidade hemodinâmica e arritmias. A paciente se recuperou após cinco dias de OMEC. No caso 3, um menino de 5 anos previamente saudável apresentou 6 dias de febre, 2 dias de conjuntivite e um dia de diminuição da ingestão oral, letargia e leve dor abdominal. O paciente foi tratado com aspirina e IGIV em seu sétimo dia de sintomas. Recebeu alta alguns dias após duas infusões do tratamento. Os autores concluem que a terapia com aspirina com IGIV deve ser considerado no tratamento de crianças com inflamação multissistêmica decorrentes da infecção por SARS-CoV-2.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes foram superficialmente descritas. Eventos adversos não foram relatados durante os tratamentos. Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e segurança desse terapia no tratamento de pacientes pediátricos com inflamação multissistêmica por SARS-CoV-2.

OXIGÊNIO-OZÔNIO (O_2-O_3)

SÉRIE DE CASOS \ *ITÁLIA*

Este estudo avaliou a eficácia potencial de uma nova abordagem para o tratamento de pacientes com COVID-19, utilizando uma mistura de oxigênio-ozônio (O_2-O_3), por meio de um processo denominado Oxigênio-Ozônio-Terapia Imunocêutica. A terapia sugere que o ozônio tenha capacidade imunomoduladora. Foi investigado o efeito terapêutico de 4 ciclos de O_2-O_3 em 50 pacientes com SRAG por COVID-19 hospitalizados, com idade superior a 60 anos, todos do sexo masculino e em ventilação mecânica não invasiva em UTI. Dos 50 pacientes incluídos, 48 completaram o estudo e dois morreram. Os principais objetivos do tratamento foi avaliar os desfechos: a) redução da síndrome inflamatória (PCR ≤ 30%, IL6 ≤ 25%), b) diminuição do dímero D (≤ 35%), c) aumento dos parâmetros das funções respiratórias e troca de oxigênio (saturação de O2% ≥ 10%, PaO_2/FiO_2 ≥ 6%). A terapia com O_2-O_3 em pacientes com COVID-19 foi realizada de acordo com o protocolo utilizado por SIOOT. O_2-O_3. O tratamento consiste na retirada de sangue do paciente e tratamento com O_2-O_3, posteriormente o sangue é reaplicado. O tratamento durou de três a cinco (mediana 4) ciclos com 100–200 ml (mediana = 125 ml, IC95%: 45–215 ml) de O_2-O_3 uma vez por dia durante 5 dias consecutivos (dosagem: 45 µg/ml) com um Multioxygen Medical 95 CPS em saco $SANO_3$ certificados. Em seguida, os índices de saturação de oxigênio foram avaliados. Como resultados, o tratamento com O_2-O_3 reduziu significativamente (p = 0,0023) a recuperação dos parâmetros pulmonares funcionais normais em menos de 10 dias (mediana 13,45 ± 2,33 dias), em relação aos valores estimados de tempo de internamento no local do estudo (22,13 ± 3,44 dias) e redução dos marcadores inflamatórios e tromboembólicos (PCR, IL-6, D-dímero), o dímero-D circulante diminuiu cerca de 50,617% ± 21,904 DP em relação ao nível relatado antes do tratamento (p = 0,002). Os autores concluíram que o tratamento com O_2-O_3 pode reduzir o impacto e a possível exacerbação da COVID-19 em pacientes idosos hospitalizados submetidos à ventilação não invasiva, e que esta terapia combinada a outros tratamentos como o uso de drogas especiais, como hidroxicloroquina ou Remdesivir®, pode ser recomendado em pacientes com COVID-19. Apesar das conclusões os autores se dizem cientes de que mais estudos em um coletivo maior são necessários para confirmar nossa hipótese.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 9 de 10 critérios foram atendidos. As informações demográficas não foram claramente apresentadas. O número de casos avaliados foi pequeno, e a faixa etária da amostra foi limitada. Além disso, os autores não fizeram menção a outros tratamentos que os pacientes possam ter recebido que por sua vez possam ter beneficiado os resultados. Além disso, é importante ressaltar que série de casos não produzem evidências robustas para tomada de decisão.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Este estudo teve como objetivo avaliar os resultados clínicos de pacientes criticamente enfermos com COVID-19 tratados com tocilizumabe. Foi feita uma análise retrospectiva de

prontuários médicos de seis pacientes gravemente enfermos, internados no Third People's Hospital em Shenzhen, China, de 11 de janeiro a 26 de fevereiro de 2020.Os desfechos relacionados ao paciente, incluindo características demográficas, clínicas e laboratoriais antes e após o início do tocilizumabe, foram analisados descritivamente. Os pacientes foram tratados com 4–8 mg/kg de tocilizumabe, de acordo com as diretrizes de tratamento chinesas, e acompanhados por no mínimo 12 dias após o início do tratamento. Ao final do último acompanhamento, o Paciente 1 e o Paciente 2 desenvolveram complicações e morreram após uso de tocilizumabe por três a quatro dias. O paciente 4 morreu de falência múltipla de órgãos causada por AVC após usar tocilizumabe por 39 dias. O paciente 3 e o paciente 6 receberam alta após 29 dias e 33 dias em tocilizumabe, respectivamente. Os sintomas clínicos, incluindo febre, frequência cardíaca e níveis de oxigênio, melhoraram após o uso de tocilizumabe. Dois pacientes apresentaram anormalidade transitória do indicador de função renal ou hepática e eles podem se recuperar gradualmente. As concentrações séricas de fatores inflamatórios que estavam elevadas no início do tratamento diminuíram gradualmente, exceto no Paciente 2. As lesões causadas por inflamação nos Pacientes 3 e 6 também melhoraram significativamente após o início do Tocilizumabe. Os autores concluem que o tratamento com Tocilizumabe melhorou a resposta inflamatória em pacientes com COVID-19 em estado crítico. Embora possam ocorrer algumas efeitos colaterais, os pacientes podem se recuperar gradualmente sem afetar a eficácia da terapia. No entanto, o momento adequado para início do tratamento com tocilizumabe precisa ser mais bem explorado por meio de ensaios clínicos prospectivos, randomizados e controlados.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Os autores mencionam que diversos agentes antivirais, antibióticos, e medicamentos antifúngicos foram administrados nos pacientes, além de terapia com corticosteroide para aqueles com dispneia severa. Todos os pacientes foram submetidos à diálise e alguns submetidos a ventilação mecânica, dependendo do nível de hipoxemia. Esses fatores de confusão não são precisamente descritos pelos autores, o que trouxe limitações para a descrição dos procedimentos de intervenção. Além disso, não considerar os efeitos desses fatores, prejudica a avaliação dos resultados apresentados no artigo que atribuem melhora no curso clínico dos pacientes com COVID-19 severa tratados com tocilizumabe.

SARILUMABE

SÉRIE DE CASOS \ *ITÁLIA*

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto, de centro único, com grupo paralelo, de três braços. A proporção de alocação foi de 1:1:1, sendo: Grupo A, as injeções subcutâneas de acetato de icatibant 30 mg na região abdominal administradas em intervalos de 8 horas por 4 dias, mais o tratamento padrão; Grupo B, inibidor de C1 esterase/calicreína (iC1e/K) derivado de plasma humano administrado a uma dose de 20 UI/kg de peso corporal no dia 1 logo após o recrutamento e no dia 4, mais o cuidado padrão; Grupo C, cuidado padrão.

Mediante decisão médica, os pacientes receberam antibióticos, terapia antitrombótica, suporte de oxigênio, ventilação mecânica não invasiva e invasiva, medicamentos vasopressores, doses de corticosteroides e terapia para suporte renal. Os critérios de inclusão foram idade mínima de 18 anos, 12 dias de sintomas ou menos, diagnóstico de SARS-CoV-2 por RT-PCR, diagnóstico de pneumonia típica confirmada por TC de tórax, $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg. O desfecho primário foi o tempo para melhora clínica (TTCI) que se refere ao tempo desde a randomização até uma melhora de dois pontos na escala ordinal de sete categorias (ou alta do hospital com vida). Trinta participantes foram incluídos (10 em cada grupo), sendo a média de idade de 51 anos, 46% mulheres e o tempo médio de internação desde o início dos sintomas foi de oito dias. Dos 30 participantes, 25 tinham comorbidades, sendo a hipertensão a principal delas (50% dos pacientes). Nem as intervenções farmacológicas do icatibant nem do iC1e/K modificaram significativamente os desfechos primários em comparação com o grupo de tratamento padrão. No geral, houve duas mortes, uma no grupo de tratamento padrão (no dia 17) e uma no grupo iC1e/K (no dia 21). Os tempos de admissão até a alta foram de 10,5, 11,0 e 14,2 dias nos grupos de tratamento padrão, icatibant e iC1e/K, respectivamente (p = 0,62). A melhora clínica foi semelhante entre os grupos, conforme determinado pelo qSOFA e pontuação TTCI. No entanto, ambos, icatibant e iC1e/K promoveram reduções significativas nos escores da TC de pulmão. Durante a intervenção, não houve diferenças significativas nos eventos adversos relatados entre os grupos. Ao todo, 14 pacientes apresentaram aumento de AST/ALT, cinco apresentaram diarreia, três tiveram náuseas, três tiveram vômitos, três tiveram aumento de bilirrubina sanguínea, dois apresentaram bradicardia. Nenhum efeito adverso adicional foi relatado nos grupos de intervenção. Em conclusão, os autores consideram que, apesar da falta de achados quanto aos desfechos, ambos os compostos promoveram melhora nos escores pulmonares e aumento de eosinófilos no sangue, o que foi relatado como um indicador de recuperação da doença.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 7 de 10 critérios foram atendidos. Como limitações do estudo, foi observado que: as características demográficas dos pacientes foram parcialmente descritas; não é possível avaliar se esta série teve inclusão completa dos participantes, um dos critérios da ferramenta (análise estatística) não pode ser avaliado, visto que não foi aplicado nenhum teste estatístico (os autores fizeram apenas uma análise descritiva); e os pacientes fizeram uso de outras terapias que ainda são consideradas experimentais para tratamento da COVID-19, o que pode ter influência sobre os desfechos apresentados pelo pacientes. Por fim, os próprios autores apontam como limitações adicionais o fato de que o tamanho da amostra foi relativamente pequeno e que há necessidade de estudos com grupos randomizados.

REFERÊNCIAS

1. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. 2020 Aug 12. doi: 10.1038/s41586-020-2639-4.
2. Laczko D, Hogan MJ, Toulmin AS, *et al.* A Single Immunization with Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Elicits Strong Cellular and Humoral Immune Responses against SARS-CoV-2 in Mice. Immunity 2020;53:1–9. Doi: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.019
3. Graham S P, McLean R K, Spencer A J, *et al.* Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19, npj Vaccines (2020) 5:69; https://doi.org/10.1038/s41541-020-00221-3
4. Pacheco RL, Bagattini AM, Pachito DV, Oliveira Jr HA, Riera R. Hidroxicloroquina e cloroquina para COVID-19. Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/19/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/. Acessado em: [17/08/2020]
5. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, *et al.* Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 12]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1177. doi:10.1093/cid/ciaa1177
6. Mansour E, Palma AC, Ulaf RG, Ribeiro LC, Bernardes AF, Nunes TA, *et al.* Pharmacological inhibition of the kinin-kallikrein system in severe COVID-19 A proof-of-concept study. medRxiv. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.08.11.20167353
7. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna M del C, R-delAmo JL, Fernández-García MÁ, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, *et al.* Agentes terapéuticos utilizados en 238 pacientes hospitalizados por COVID-19 y su relación con la mortalidad. Med Clin (Barc) [Internet]. 2020; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320304486
8. Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora AL, Sinclaire BA, *et al.* (2020) Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients—An observational study. PLoS ONE 15(8): e0237693. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237693
9. Peters EJG, Collard D, van Assen S, Beudel M, Moers MK, Buijs J, *et al.* Outcomes of Persons With COVID-19 in Hospitals With and Without Standard Treatment With (Hydroxy)chloroquine. August 15 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.14.20173369
10. Heidemann SM, Tilford B, Bauerfeld C, *et al.* Three Cases of Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Due to SARS-CoV-2. Am J Case Rep, 2020; 21: e925779. Doi: 10.12659/AJCR.925779
11. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, *et al.* Oxygen-ozone (O2-O3) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. International Immunopharmacology. 1o de novembro de 2020;88:106879.
12. Quian S, Na J, *et al.* Tocilizumab exerts anti-inflammatory activity in six critically ill COVID-19 patients: a retrospective analysis, 2020. Ann Transl Med;8(14):881 http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-5080
13. Montesarchio V, Parella R, Iommelli C, Bianco A, Manzillo E, Fraganza F, *et al.* Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 (IL-6) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2020;8. Disponível em: doi: https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001089

14. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 36: página 1-página 91.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 95: busca referente aos dias 15, 16 e 17 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04515147/País não declarado	Vacina	" Vacina mRNA CVnCoV em 6ug e em 8ug"	Vacina contra hepatite A; Vacina pneumocócica	Ainda não recrutando	17/08/2020	CureVac AG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com COVID-19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC
154	08/08/20	Eficácia do uso do plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina- Hemosc
155	08/08/20	Estudo adaptativo, multicêntrico, controlado e randomizado de fase 2/3 sobre a eficácia e segurança da Reparixina no tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
156	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Hospitalizados com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
157	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Ambulatoriais com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
158	08/08/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a segurança e a eficácia do inibidor de alfa1-proteinase (humano) líquido mais tratamento médico padrão (SMT) versus placebo mais SMT em participantes hospitalizados com COVID-19	Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.